Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr.med. E. Bauereisen

Die direkte elektrische Reizung der Gefäßmuskulatur: Reizparameter und Reizerfolg

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Sonja Borowka
aus Velbert/Rheinland

Würzburg, den 4. Dezember 1979

1980

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr.med. E. Bauereisen

Die direkte elektrische Reizung der Gefäßmuskulatur: Reizparameter und Reizerfolg

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Sonja Borowka
aus Velbert/Rheinland

Würzburg, den 4. Dezember 1979

Referent:	Professor Dr.med. U. Peiper
Korreferent:	Professor Dr.med. E. Bauereisen
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Januar 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0122

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

EINLEITUNG 1

METHODIK 3

1) Präparation 3
2) Inkubationssystem 3
3) Messung der Muskelkontraktion 5
4) Elektrische Reizung 6
5) Versuchsdurchführung 7
6) Statistische Berechnung 8

ERGEBNISSE 9

1) Adrenerge Mechanismen und Kontraktionsauslösung bei elektrischer Reizung 9
2) Bedeutung der Reizpause
   a) für Kontraktionsamplitude und -geschwindigkeit 11
   b) für die Latenzzeit 13
3) Bedeutung der Impulsdauer
   a) für Kontraktionsamplitude und -geschwindigkeit 14
   b) für die Latenzzeit 17
4) Bedeutung der Reizfrequenz
   a) für Kontraktionsamplitude und -geschwindigkeit 18
   b) für die Latenzzeit 21
5) Reizzeit - Spannungskurve 22

DISKUSSION 24

1) Reizparameter und Kontraktionsamplitude 27
2) Reizparameter und Kontraktionsgeschwindigkeit 30
3) Reizparameter und Latenzzeit 31
4) Reizparameter und Erregbarkeit 33

ZUSAMMENFASSUNG 35

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S ..... I - VII

EINLEITUNG

Die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Physiologie der Gefäßmuskulatur ist für das Verständnis pathologischer Prozesse und für therapeutische Konsequenzen von maßgebender Bedeutung. Muskelphysiologische Untersuchungen setzen konstante, gesetzmäßig wiederholbare Antwortreaktionen voraus. Diese Forderung läßt sich für viele Fragestellungen nur an isolierten Präparaten realisieren, da hier die Versuchsbedingungen exakter definiert werden können als in situ.

Der Kontraktionsablauf im Myokard bzw. im Skeletmuskel ist in den letzten Jahren ausführlich beschrieben worden, wobei man zur Kontraktionsauslösung häufig den elektrischen Reiz verwendete. Die Gefäßmuskulatur läßt sich, wie viele andere glatte Muskeln, durch elektrische Stimulation nicht sicher und reproduzierbar aktivieren: Tetanisierende Ströme setzen Transmitter frei, von deren Wirkung die Antwortreaktion abhängt (HOLMAN und Mitarb., 1967 b, HUGHES und VANE, 1967, SPEDEN, 1967, SPEDEN, 1969, VANHOUTTE und Mitarb., 1969). Bereits unter physiologischen Bedingungen spielt die pharmako-mechanische Kopplung für die Gefäßmuskulatur eine größere Rolle als die elektro-mechanische (SOMLYO und SOMLYO, 1968). Im Gegensatz zum Myokard und zum Skeletmuskel kann durch Pharmaka an der Gefäßmuskelfaser eine Kontraktion ohne entsprechende Änderung des Membranpotentials ausgelöst werden (PEIPER und Mitarb., 1971). Derartige Unterschiede in den Aktivierungsmechanismen der Kontraktion muß man bei den muskelphysiologischen Untersuchungen berücksichtigen.

Während Arterienpräparate meist keine Spontanaktivität aufweisen, ist die Portalvene durch Spontandepolarisation autorhythmisch tätig. Diese Besonderheit ist umfassend analysiert worden (CUTHBERT und SUTTER, 1964, HOLMAN und Mitarb., 1967 a,

HUGHES und VANE, 1967, VOTH und Mitarb., 1969, GOLENHOFEN und v. LOH, 1970, BASAR, 1974, HINGHOFER - SZALKAY und Mitarb., 1976). Die rhythmischen Kontraktionen folgen im Abstand von etwa 20 s aufeinander und werden durch Serien von Einzeldepolarisationen (Spikes) hervorgerufen. Das Aktionspotential ist in Amplitude und Dauer ungleichmäßiger als das des Myokards und im allgemeinen nicht in der Lage, das Membranpotential auf positive Werte umzupolen (FUNAKI und Mitarb., 1964, HOLMAN und Mitarb., 1968, GOLENHOFEN und v. LOH, 1970).

Durch elektrische Feldreizung gelingt es, an der Portalvene wiederholt und über einen längeren Zeitraum Kontraktionen konstanter Amplitude auszulösen (PEIPER und Mitarb., 1975, PEIPER und Mitarb., 1976). Hierbei sind jedoch Einzelreize unwirksam. Erst Serien von Impulsen (Tetanisierung des Präparates) vermögen mechanische Antwortreaktionen auszulösen (HUGHES und VANE, 1967, HOLMAN und Mitarb., 1968). An der Portalvene sind daher die für glatte Muskeln typischen Summationsprozesse zu erwarten, die besonders bei ungünstigen Reizbedingungen berücksichtigt werden müssen. Durch Variation der Reizparameter sollte deren Einfluß auf die Antwortreaktion der Portalvene untersucht werden, um für Versuchsreihen mit transmuraler elektrischer Tetanisierung optimale Reizbedingungen festzulegen. Es interessierte weiterhin die Frage, ob an der Vena portae durch elektrische Reizung eine direkte Membrandepolarisation und damit ein dem Myokard bzw. dem Skeletmuskel vergleichbarer Aktivierungsprozeß der Kontraktion ausgelöst werden kann, oder ob die Kontraktion durch Transmitterfreisetzung bewirkt wird.

METHODIK

1) Präparation

Als Versuchsgegenstand wählten wir den Gefäßbereich der Vena mesenterica - Vena portae der Ratte (Stamm WISTAR). Zur Präparation wurde das Tier mit Äther narkotisiert und aus der Arteria carotis entblutet. Nach Eröffnung des Bauchraumes ließ sich der ca 1 cm lange Venenabschnitt im Bereich der Einmündungsstelle der Vena lienalis entnehmen. In einer 37° C warmen Tyrodelösung befreiten wir die Vene von Fett und Bindegewebe und befestigten sie mittels zweier Klemmen an ihren Enden im Inkubationssystem (IG) (Abb. 1), wobei durch Variation des Hakenabstandes die Ruhedehnung des Präparates auf etwa 2.3 mN eingestellt wurde. Der Präparationsablauf nahm durchschnittlich 5 - 10 min in Anspruch.

2) Inkubationssystem

Eine Kreiselpumpe (P) trieb Tyrodelösung (TY) als Badflüssigkeit von unten in das Inkubationsgefäß (Fassungsvermögen: 45 ml, Abb. 2). Aufgrund der Überlaufvorrichtung floß die Lösung in das Vorratsgefäß (Fassungsvermögen: 30 ml) ab, wurde hier mit Carbogen (C) durchperlt (pH 7.3) und gelangte wieder zur Pumpe zurück.

Thermostat (TH) und Wärmeaustauscher (W) hielten die Flüssigkeit über einen Wassermantel auf konstanter Temperatur von 37° C.

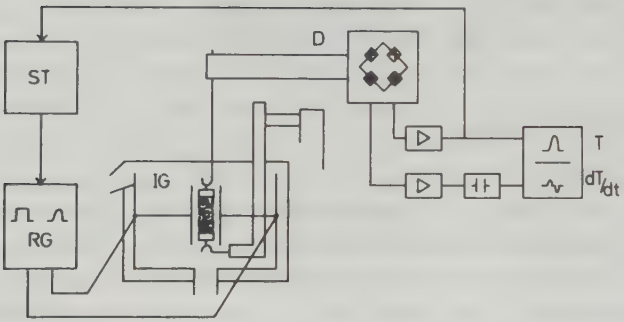


Abb. 1: Schematische Darstellung des Geräteaufbaus. Die elektrische Reizung erfolgte über Steuergerät (ST), Reizgerät (RG) und Plattenelektroden. Der Muskel wurde zwischen den Elektroden im Inkubationssystem (IG) aufgehängt. Dehnungsmeßstreifen (D), Verstärker bzw. Differenzierverstärker übertrugen die mechanische Spannung (T) bzw. das Differential der mechanischen Spannung nach der Zeit (dT/dt) auf ein Schreibgerät.

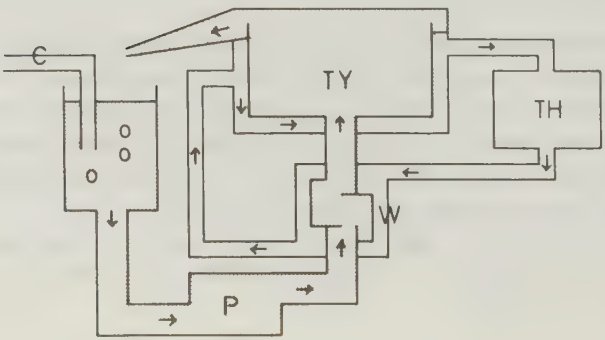


Abb. 2: Schematische Darstellung des Inkubationssystems. Die Kreiselpumpe (P) hielt die mit Carbogen (C) durchperlte Tyrodelösung (TY) in Umlauf. Über Thermostat (TH) und Wärmeaustauscher (W) wurde die Temperatur der Lösung auf 37° C geregelt.

Tab. 1: Zusammensetzung der Tyrodelösung.

	mmol/l	mosm/l
NaCl	132.2	264.4
KCl	4.8	9.6
$CaCl_2$	2.5	7.5
$MgCl_2$	0.49	1.5
$NaHCO_3$	11.9	23.8
NaH_2PO_4	0.36	0.72
Glucose	5.05	5.05
Pyruvat	2.0	2.0
		314.57

Ein Flammenphotometer (Modell Eppendorf, Netheler und Hinz; Hamburg) gewährleistete die exakte Kontrolle der Konzentrationen von Na, K, Ca.

3) Messung der Muskelkontraktion

Die Meßvorrichtung (Abb. 1) gestattete lediglich isometrische Muskelkontraktionen, so daß die Reizantwort der Portalvene als Spannungsentwicklung erfolgte. Ein Dehnungsmeßstreifen (D) nahm die Spannung (T) auf und gab sie über einen Trägerfrequenzverstärker (Typ TF 19, Firma Hellige) an das Schreibgerät (Direktschreiber, Typ L 1060, Firma Linseis) weiter. Durch Einfügen eines RC-Gliedes (Zeitkonstante 0.2 s) war es möglich, zusätzlich die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung (dT/dt) aufzuzeichnen. Die Geschwindigkeit des Papiervorschubs betrug grundsätzlich 250 mm/min, zu Untersuchungen der Latenzzeit jedoch 1000 mm/min.

4) Elektrische Reizung

Der elektrische Reiz erreichte den Muskel über Plattenelektroden aus Platin (20 x 4 mm, Abstand 7 mm) (Abb. 1), indem er ein elektrisches Feld ("over - all" - Reizung) in unmittelbarer Umgebung des Gefäßmuskels entwickelte. Die Reizabgabe erfolgte durch das Reizgerät (RG) (Typ Stim T, Firma Hugo Sachs), welches Rechteckimpulse variabler Spannung, Frequenz und Impulsdauer oder sinusförmige Impulse variabler Spannung, Frequenz 50 Hz, erzeugte. Das Steuergerät (ST) bestimmte über einen Integrator Dauer und Abstand der Reizserien. Das Gerät wurde gestartet, sobald der Muskel erschlaffte, bzw. die mechanische Spannung (T) auf die Vorspannung des Muskels abgesunken war.

Im Verlauf der Versuche wurde der elektrische Reiz je nach Fragestellung modifiziert: sinusförmige Impulse in Spannung und Abstand, oder Rechteckimpulse in Spannung, Abstand, Frequenz und Impulsdauer. Einige Versuche erforderten vorausgehende konditionierende Reizserien bis zum steady state der Gefäßmuskelantwort. Als konditionierende Reize dienten sinusförmige Impulse, Frequenz 50 Hz, oder Rechteckimpulse, Frequenz 50 Hz, Impulsdauer 2 ms, bzw. Frequenz 100 Hz, Impulsdauer 1 ms mit jeweils supramaximaler Spannung. Der elektrische Reiz wurde stets so gesetzt, daß die künstliche Stimulation den Spontankontraktionen der Portalvene zuvorkam.

5) Versuchsdurchführung

Folgende Reizparameter wurden verändert:

a) Der Abstand zweier Reizserien (in s) sowohl für sinusförmige als auch für Rechteckimpulse, gerechnet vom Beginn eines Reizes bis zum Beginn des folgenden.

b) Die Impulsfrequenz in einer Reizserie (in Hz), geprüft nur bei Rechteckimpulsen.

c) Die Dauer des Einzelimpulses in einer Reizserie (in ms), geprüft nur bei Rechteckimpulsen.

Als Reizantwort wurde ausgemessen:

a) Die Latenzzeit (in s) bei Reizung mit Rechteckimpulsen, gerechnet jeweils vom Beginn eines Reizes bis zum Beginn der zugehörigen mechanischen Spannungsentwicklung des Muskels.

b) Die Schwellenspannung eines Reizes (in V), bei der gerade eine Muskelreaktion sichtbar war, nur bei Rechteckimpulsen.

c) Die Kraftentwicklung (T) des Gefäßmuskels als Antwort auf sinusförmige und Rechteckimpulse. Diese Meßgröße bezogen wir auf die Muskelreaktion, die durch den vorhergehenden konditionierenden Reiz ausgelöst wurde.

d) Die Geschwindigkeit der Kraftentwicklung (dT/dt) als Antwort auf sinusförmige und Reckteckimpulse. Diese Meßgröße bezogen wir auf die Muskelreaktion, die durch den vorhergehenden konditionierenden Reiz ausgelöst wurde.

6) Statistische Berechnung

Zur statistischen Bearbeitung der Meßwerte wurden folgende Ausdrücke berechnet:

Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Standardabweichung der Einzelwerte vom Mittelwert

$$s_x = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{\sum x \cdot \sum x}{n}}{n - 1}}$$

Mittlerer Fehler des Mittelwertes

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$$

t - Test zur Ermittlung der Signifikanz zweier Mittelwerte

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_{\bar{x}_1}^2 + s_{\bar{x}_2}^2}}$$

Der Mittelwert ($\bar{x}$) wurde grundsätzlich mit seinem mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) angegeben.

Die statistische Sicherheit P entnahmen wir der Tabelle der Studentverteilung bei einer Signifikanz ab $P < 0.05$.

Einigen Meßwertpaaren wurde eine hyperbolische Funktion der Form $y = (p_1 x + p_2) / (x + p_3)$ approximiert (p_1, p_2, p_3 sind Konstante der Hyperbel).

Korrelationskoeffizient r und Irrtumswahrscheinlichkeit P galten als Maß für die Qualität der rechnerischen Annäherung.

ERGEBNISSE

1) Adrenerge Mechanismen und Kontraktionsauslösung bei elektrischer Reizung

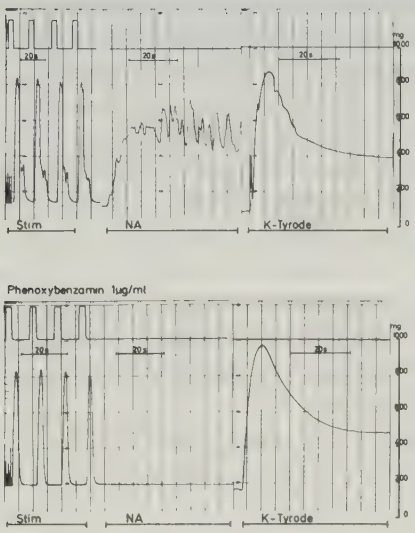


Abb. 3: Reaktion der isolierten Portalvene auf elektrische Stimulation, NA - Aktivierung und K - Depolarisation, oben vor, unten nach Blockade der alpha-Rezeptoren mit Phenoxybenzamin.

Es bestand die Frage, inwieweit alpha - Rezeptoren der Portalvene bei der Kontraktionsauslösung durch elektrische Reizung eine Rolle spielten. Möglicherweise setzt der elektrische Reiz aus den sympathischen Nerven des Präparates Transmitter (Noradrenalin) frei. Wir aktivierten daher den Muskel nacheinander durch elektrische Stimulation, Noradrenalingabe und Kalium - Depolarisation.

Jede elektrische Reizserie, markiert in der oberen Registrierung der Abb. 3, wurde mit einer Spannungsentwicklung von etwa 800 mg beantwortet. Hierbei sistierte der Reiz, sobald der Muskel die Gipfelspannung erreichte. Noradrenalin in einer Endkonzentration von 10^{-6} g/ml induzierte eine Kontraktion, die tonische und phasische Anteile aufwies. Die dabei entwickelte Spannung betrug im Mittel etwa 70 % derjenigen durch elektrische Reizung. Nach Ausspülen des Noradrenalins (Unterbrechung der Registrierung) erzeugte eine Membrandepolarisation durch Kalium-reiche Lösung einen initialen Anstieg der mechanischen Spannung, der annähernd dem Wert bei elektrischer Reizung entsprach. Typisch für das Verhalten des Präparates unter dieser Dauerdepolarisation war das Nachlassen der Spannung im Verlauf der folgenden 40 s bis auf etwa 45 % des Spitzenwertes.

Die Blockade der adrenergen alpha - Rezeptoren durch 10^{-6} g/ml Phenoxybenzamin brachte nur die Muskelreaktion auf Noradrenalin-Aktivierung zum Verschwinden. Der Spannungsanstieg nach elektrischer Reizung bzw. nach Kalium-Depolarisation blieb praktisch unvermindert. Dies ließ erkennen, daß bei der Reaktion der Portalvene auf elektrische Stimulation adrenerge Mechanismen praktisch keine Rolle spielen.

2) Bedeutung der Reizpause

a) Bedeutung der Reizpause für Kontraktionsamplitude und -geschwindigkeit

Das Gefäßpräparat wurde periodisch durch elektrische Reize stimuliert (Reizfrequenz 50 Hz, sinusförmig, Reizspannung 5.0 $\pm$ 0.3 V_{ss}). Als konditionierender Reiz stellten 3 Reizserien mit gleichem Abstand von durchschnittlich 19.5 $\pm$ 3.1 s eine definierte Ausgangslage des Präparates her. Der Abstand der 4. Reizserie zum konditionierenden Reiz wurde im Verlauf des Versuches im Bereich zwischen 4 und 60 s geändert.

In Untersuchungen an 6 Präparaten ließen sich insgesamt 352 Reizantworten auswerten. Das Verhalten der Kontraktionsamplitude (T) wurde in Abb. 4 A dargestellt. Im Bereich eines Reizabstandes von 12 s war ein Maximum der Antwortreaktion sichtbar. Verkürzung oder Verlängerung der Reizpause verminderten deutlich die Amplitude der Kontraktion. Für die Kontraktionsgeschwindigkeit (dT/dt) ergab sich gleichfalls in Abhängigkeit vom Reizabstand eine Optimumkurve, deren Maximum jedoch erst bei 40 s lag (Abb. 4 B). Nach einer Reizpause von 12 s wurden hier im Mittel 84 $\pm$ 3 % der maximalen Antwortreaktion erhalten.

Venenkontraktionen nach Reizpausen < 4 s konnten nicht überprüft werden, da die Muskelreaktion auf den konditionierenden Reiz diesen Zeitraum ausfüllte, so daß das Gefäß für den Testreiz noch nicht ausreichend erschlafft war.

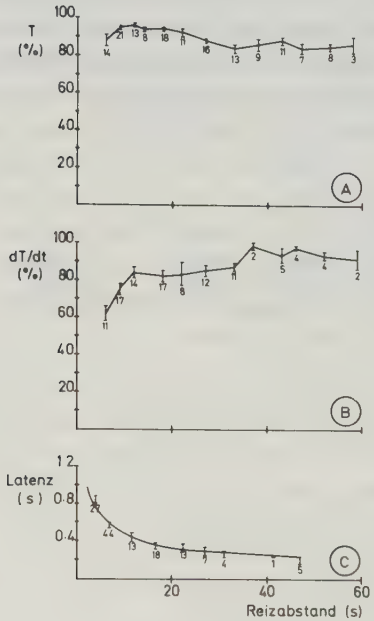
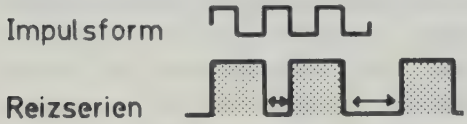


Abb. 4: Einfluß des Abstandes zweier Reizserien auf Amplitude (T), Geschwindigkeit (dT/dt) und Latenzzeit der Muskelkontraktion der isolierten Portalvene.
Reizparameter:
Abb. 4 A, B: 50 Hz sinus, 5.0 $\pm$ 0.3 V_{ss}
Abb. 4 C : 50 Hz rechteck, 2 ms, 4.9 $\pm$ 0.4 V

b) Bedeutung der Reizpause für die Latenzzeit

Diese Versuchsserie wurde mit Rechteckimpulsen (Frequenz 50 Hz, Impulsdauer 2 ms, Spannung 4.9 ± 0,4 V) durchgeführt. Die zeitliche Aufeinanderfolge der Reizserien wurde während des Versuchsablaufs im Bereich von 4 - 50 s variiert.



Die Auswertung ergab in Untersuchungen an 5 Präparaten insgesamt 132 Wertepaare. Die Latenzzeit als Funktion des Reizabstandes zeigte Abb. 4 C auf. Zwischen Reizpause und Latenzzeit bestand ein reziprokes Verhältnis. Den erhaltenen Meßpunkten ließ sich mit guter Näherung eine Hyperbel approximieren:

$$\text{Latenz} = (0.17\ RP + 3.85) / (RA + 1.85)$$

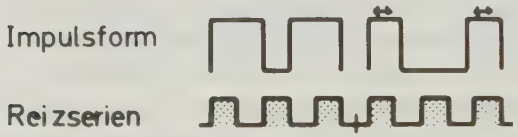
(RP = Reizpause in s, n = 132, r = 0.74, $P < 0.001$)

Die abszissenparallele Asymptote der Hyperbel schnitt die Ordinate bei 0.17 s. Dieser Wert für die Latenzzeit stellte demnach den minimalen Wert bei langen Reizabständen dar. Die kürzeste geprüfte Reizpause von 4 s ergab im Mittel eine Latenz von 0.84 ± 0.04 s.

3) Bedeutung der Impulsdauer

a) Bedeutung der Impulsdauer für Kontraktionsamplitude und -geschwindigkeit

Der Einfluß der Impulsdauer auf die Reaktion der Portalvene wurde bei den Frequenzen 50 Hz und 100 Hz untersucht. Wir aktivierten den Gefäßmuskel durch Serien von Rechteckreizen im Abstand von 21.4 ± 1.3 s und mit der Spannung 4.8 ± 0.2 V. Die Impulsdauer der Rechteckreize wurde variiert. Es folgten zunächst 3 konditionierende Reizserien mit einer Impulsdauer von 2 ms (Versuchsreihe mit 50 Hz) bzw. 1 ms (Versuchsreihe mit 100 Hz). Für die weiteren 3 Reizperioden wurde das Verhältnis Impulsdauer/Impulsintervall bei konstanter Frequenz so verändert, daß die Impulsdauern einen Wert zwischen 0.25 und 10 ms aufwiesen.



Von 10 Präparaten konnten 250 Meßwerte erhalten werden. Zwischen Impulsdauer und Kontraktionsamplitude (T) bzw. Geschwindigkeit der Kontraktion (dT/dt) ergab sich sowohl für die Versuchsreihe bei 50 Hz als auch bei 100 Hz eine ausgeprägte Optimumkurve (Abb. 5 A, B). Hierbei stiegen Ausmaß und Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung in gleicher Progression an und erreichten das Kurvenoptimum bei einer Impulsdauer von 2 - 3 ms (Versuchsreihe mit 50 Hz) bzw. 1.5 ms (Versuchsreihe mit 100 Hz).

Impulsdauern > 6 ms wurden in der Versuchsreihe mit 100 Hz (= Periodendauer 10 ms) nicht geprüft, da hier innerhalb der Reizserie bereits eine Stromflußdauer von 60 % erreicht war. Nach den Ergebnissen der Abb. 5 A und B lagen bei Stimulation mit Rechteckreizen optimale Bedingungen jedesmal bei einer Stromflußdauer von 10 - 15 % vor (Periodendauer bei Reizung mit 50 Hz = 20 ms, optimale Dauer des Einzelimpulses 2 - 3 ms; Periodendauer bei Reizung mit 100 Hz = 10 ms, optimale Dauer des Einzelimpulses 1.5 ms, Abb. 5).

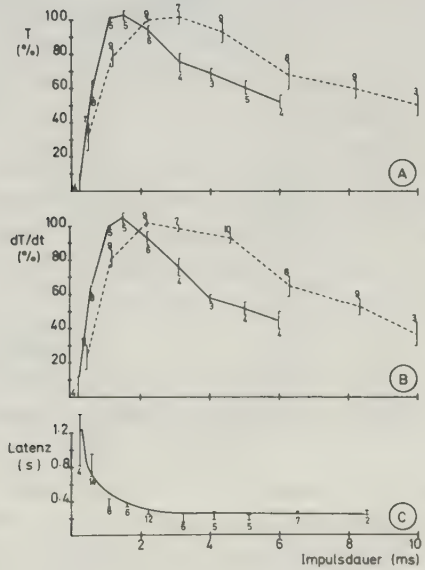


Abb. 5: Einfluß der Impulsdauer eines Reizes auf Amplitude (T), Geschwindigkeit (dT/dt) und Latenzzeit der Muskelkontraktion der isolierten Portalvene.
Reizparameter:
Reizabstand 22.8 ± 1.3 s 4.9 ± 0.2 V

Abb. 5 A, B: 50 Hz rechteck gestrichelte Linie
100 Hz rechteck durchgezogene Linie
Abb. 5 C : 50 Hz rechteck

Ausmaß und Geschwindigkeit der Muskelkontraktion wurden durch die Variation der Impulsdauer eines elektrischen Reizes offenbar gleichsinnig beeinflußt: Trug man die Kontraktionsgeschwindigkeit (dT/dt) über die Amplitude (T) auf, so ergab die berechnete Resultierende praktisch eine Identitätsgerade mit einem Regressionskoeffizienten von 1.013 ± 0.007 (Abb. 6; Tab. 2, Seite 20). Beide Größen verhielten sich bei dieser Betrachtung unabhängig von der benutzten Reizfrequenz, da in den Versuchsreihen mit 50 Hz und 100 Hz die Ergebnisse nicht zu trennen waren.

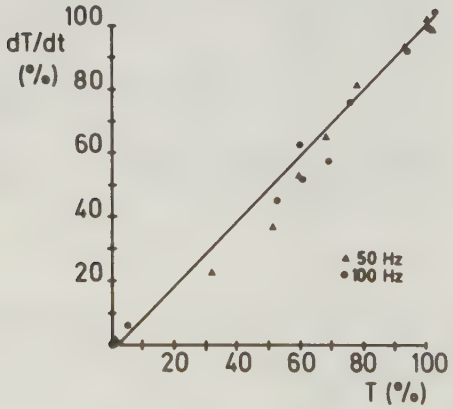
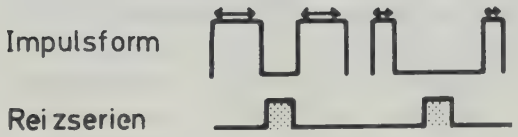


Abb. 6: Beeinflussung von Amplitude (T) und Geschwindigkeit (dT/dt) der Kontraktion der isolierten Portalvene durch Variation der Impulsdauer. Beide Meßwerte wurden unabhängig von der gewählten Reizfrequenz 50 Hz bzw. 100 Hz etwa gleichsinnig beeinflußt.

b) Bedeutung der Impulsdauer für die Latenzzeit

Für diese Versuchsreihe betrugen die Reizparameter: Reizfrequenz 50 Hz, Abstand der Reizserien 28.4 ± 2.5 s, Reizspannung 5.2 ± 0.3 V. Die Impulsdauer wurde im Verlauf des Versuches zwischen 0.25 und 10 ms verändert.



An 5 Präparaten konnte die Latenzzeit von 82 Kontraktionen ausgemessen werden. Zwischen Impulsdauer und Latenz bestand eine reziproke Beziehung (Abb. 5 C). Den erhaltenen Meßpunkten ließ sich in guter Näherung eine Hyperbel approximieren.

$$\text{Latenz} = (0.16\ ID + 0.42) / (ID + 0.12)$$

(ID = Impulsdauer in ms, $n = 82$, $r = 0.74$, $P < 0.001$)

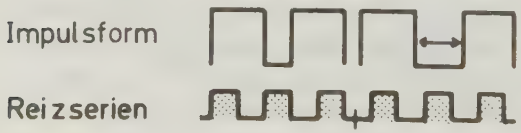
Die abszissenparallele Asymptote der Hyperbel schnitt die Ordinate bei 0.16 s. Eine Latenz von 160 ms stellte demnach den Minimalwert bei langen Impulsdauern dar. Die kürzeste geprüfte Impulsdauer von 0.25 ms ergab im Mittel eine Latenz von 1.13 ± 0.31 s.

4) Bedeutung der Reizfrequenz

a) Bedeutung der Reizfrequenz für Kontraktionsamplitude und -geschwindigkeit

Wir untersuchten den Einfluß der Reizfrequenz auf die Kraftentwicklung der isolierten Portalvene bei den Impulsdauern 2 ms und 1 ms.

Das Gefäßpräparat wurde mit 3 konditionierenden Reizserien stimuliert (Rechteckimpulse, Reizfrequenz 50 Hz bei der Impulsdauer 2 ms, Reizfrequenz 100 Hz bei der Impulsdauer 1 ms, Reizspannung 4.9 $\pm$ 0.2 V, Abstand der Reizserien 20.9 $\pm$ 1.5 s). Die Reizfrequenz der jeweils folgenden 3 Testreize wurde auf einen Wert im Bereich zwischen 3.3 und 250 Hz eingestellt und die Antwort des Gefäßmuskels aus diesen 3 Reaktionen gemittelt.



In Untersuchungen an 9 Präparaten zeigten 196 Wertepaare für die Kontraktionsamplitude (T) bzw. für die Geschwindigkeit der Kontraktion (dT/dt) eine analoge Abhändigkeit von der Reizfrequenz in Form einer Optimumkurve (Abb. 7 A, B). Der Kurvengipfel für die Versuchsreihe mit 2 ms lag für die Kontraktionsamplitude (T) sowie für die Kontraktionsgeschwindigkeit (dT/dt) bei 50 Hz, für die Versuchsreihe mit 1 ms bei 100 Hz. In beiden Fällen betrug die Stromflußdauer für eine optimale Reizantwort des Muskels etwa 10 %: Periodendauer bei 50 Hz = 20 ms, Einzelimpuls 2 ms bzw. Periodendauer bei 100 Hz = 10 ms, Einzelimpuls 1 ms.

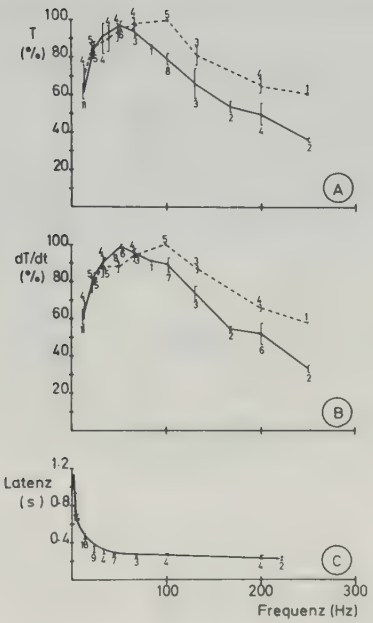


Abb. 7: Einfluß der Reizfrequenz auf Amplitude (T), Geschwindigkeit (dT/dt) und Latenzzeit der Muskelkontraktion der isolierten Portalvene.
Reizparameter:
Reizabstand 21.2 + 1.3 s 4.9 + 0.2 V
Abb. 7 A, B: 1 ms rechteck gestrichelte Linie
2 ms rechteck durchgezogene Linie
Abb. 7 C : 2 ms rechteck

Wurden Ausmaß (T) und Geschwindigkeit (dT/dt) der Muskelkontraktion durch Variation der Reizfrequenz verändert, so verhielten sich beide Meßgrößen gleichsinnig (Abb. 7 A, B). Setzte man Amplitude (T) und Geschwindigkeit (dT/dt) zueinander in Beziehung, so ergab sich praktisch eine Identitätsgerade mit einem Regressionskoeffizienten von 0.995 $\pm$ 0.007, unabhängig von der benutzten Impulsdauer 2 ms bzw. 1 ms (Abb. 8, Tab. 2).

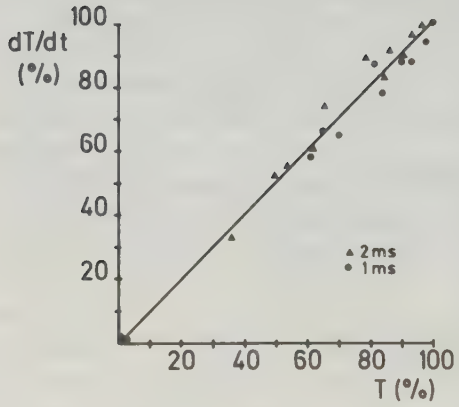


Abb. 8:

Beeinflussung von Amplitude (T) und Geschwindigkeit (dT/dt) der Kontraktion der isolierten Portalvene durch die Reizfrequenz. Beide Meßwerte wurden unabhängig von der gewählten Impulsdauer 2 ms bzw. 1 ms etwa gleichsinnig verändert.

Tab. 2: Verhalten der Amplitude (T) zur Kontraktionsgeschwindigkeit (dT/dt) an der isolierten Portalvene bei Variation der Impulsdauer bzw. der Reizfrequenz. Die Geraden wurden sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung der Reizbedingungen berechnet.

Variation der Impulsdauer

Funktion	r	n	Bedingung
dT/dt = 1.036 T - 4.56	0.995	9	50 Hz
dT/dt = 0.995 T - 1.98	0.990	10	100 Hz
dT/dt = 1.013 T - 3.09	0.992	19	

Variation der Reizfrequenz

Funktion	r	n	Bedingung
dT/dt = 1.038 T - 0.08	0.991	12	2 ms
dT/dt = 0.976 T - 0.05	0.993	10	1 ms
dT/dt = 0.995 T + 0.48	0.990	22	

b) Bedeutung der Reizfrequenz für die Latenzzeit

Für diese Versuchsreihe betrugen die Reizparameter: Impulsdauer 2 ms, Reizspannung 4.9 ± 0.3 V, Abstand der Reizserien 22.8 ± 2.7 s. Die Frequenz der Rechteckimpulse einer Reizserie wurde im Verlauf des Versuches im Bereich zwischen 3.3 und 250 Hz verändert.

An 4 Präparaten ermittelten wir 76 Wertepaare. Die Latenzzeit als Funktion der Impulsfrequenz zeigte Abb. 7 C. Zwischen Reizfrequenz und Latenz ergab sich eine reziproke Beziehung. In guter Näherung konnte man den erhaltenen Meßpunkten eine Hyperbel approximieren.

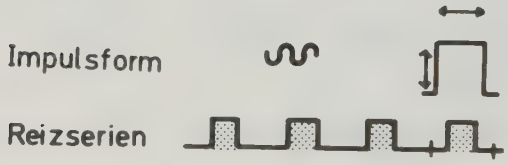
$$\text{Latenz} = (0.19\ FR + 6.58) / (FR + 5.92)$$

(FR = Frequenz, $r = 0.74$, $n = 76$, $P < 0.001$)

Die abszissenparallele Asymptote der Hyperbel schnitt die Ordinate bei 0.19 s. Dieser Wert für die Latenzzeit stellte demnach den minimalen Wert bei hohen Frequenzen dar. Die niedrigste geprüfte Frequenz von 3.3 Hz ergab im Mittel eine Latenzzeit von 0.84 ± 0.09 s.

5) Reizzeit - Spannungskurve

Wir konditionierten die Portalvene zunächst durch 3 konstante Reizserien (Reizfrequenz 50 Hz, sinusförmig, Reizspannung 4.9 ± 0.6 V_{ss}, Reizabstand 20.0 ± 2.2 s). Als Testreiz folgten in einer 4. Serie Rechteckimpulse, deren Impulsbreite im Bereich von 0.1 - 5 ms variierte. Für jede eingestellte Impulsbreite wurde die notwendige elektrische Schwellenspannung ermittelt.



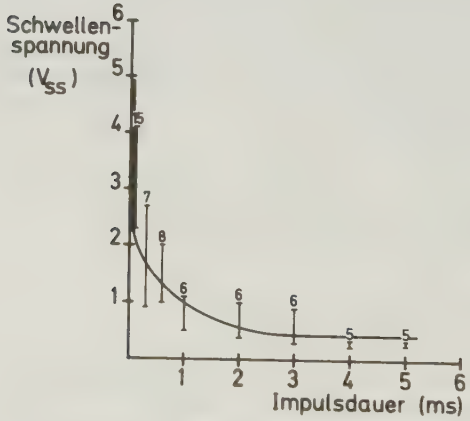


Abb. 9: Reizzeit - Spannungskurve der isolierten, tetanisierten Portalvene.
Reizparameter:
Testreiz 50 Hz rechteck
Konditionierender Reiz 4.9 ± 0.6 V_{ss}, 50 Hz, sinusförmig
Reizabstand 20.0 ± 2.2 s

Die Erregbarkeit des Präparates ließ sich als Funktion der Impulsbreite in einer Reizzeit - Spannungskurve darstellen (Abb. 9). In jedem der 6 Versuche wurde den Meßwerten von Schwellenspannung und Impulsdauer eine hyperbolische Funktion approximiert. So konnten wir für das einzelne Präparat die Schwellenspannung bei langer Impulsdauer, sowie die Impulsdauer bei doppelter Schwellenspannung bestimmen (Tab. 3). Der Mittelwert für die Schwellenspannung bei langer Impulsdauer betrug 0.45 $\pm$ 0.2 V, für die Impulsdauer bei doppelter Schwellenspannung 0.8 $\pm$ 0.1 ms.

Tab. 3: Reizzeit - Spannungskurven der isolierten Portalvene der Ratte. Bestimmung der Reizschwelle (V) mit tetanisierenden Strömen, Reizparameter: Rechteckimpulse, Reizfrequenz 50 Hz, Variation der Impulsdauer (ID) im Bereich von 0.1 - 5 ms.

#	n	Funktion	Schwellenspannung bei langer Imp.dauer	Imp.dauer bei dopp. Schwellenspannung
			V	ms
1	8	$V = (1.31\ ID - 1.63)/(ID - 0.03)$	1.3	1.2
2	9	$V = (0.35\ ID - 0.16)/(ID - 0.02)$	0.35	0.5
3	11	$V = (0.34\ ID - 0.28)/(ID - 0.04)$	0.34	0.7
4	10	$V = (0.24\ ID - 0.18)/(ID - 0.01)$	0.23	0.7
5	10	$V = (0.28\ ID - 0.18)/(ID - 0.01)$	0.28	0.6
6	10	$V = (0.20\ ID - 0.20)/(ID - 0.01)$	0.19	1.0
	58		0.45	0.8 $\bar{x}$
			0.2	0.1 $s_{\bar{x}}$

DISKUSSION

Für die Kontraktion der Gefäßmuskulatur ist die Gegenwart von Calciumionen notwendig. Sie können entweder vom Extrazellularraum durch die Zellmembran in das Zellinnere eingeschleust, oder aus intrazellulären Speichern freigesetzt werden (PEIPER und Mitarb., 1971). Hierbei steuert das Membranpotential den transmembranalen Calciumstrom. Die Portalvene mit ihrer erstmals von CUTHBERT und SUTTER (1964) näher analysierten Spontantätigkeit bietet sich für muskelphysiologische Untersuchungen der Gefäßmuskulatur an, da - im Gegensatz zu anderen Gefäßen - spontan ablaufende Muskeldepolarisationen Ursache dieser rhythmischen Aktivität sind (HOLMAN und Mitarb., 1967 a). Um gleichmäßige Kontraktionen zu erhalten, ist es vorteilhaft, die elektrische Reizgebung mit der Spontantätigkeit der Vene zu synchronisieren.

An zahlreichen Gefäßpräparaten sistiert die elektrische Erregbarkeit weitgehend nach Blockade der adrenergen Rezeptoren (HUGHES und VANE, 1967, SPEDEN, 1967, SPEDEN, 1969, VANHOUTTE und LEUSEN, 1969), da hier bei transmuraler Reizung Noradrenalin aus den Endigungen vegetativer Nerven freigesetzt wird, so daß ein adrenerger Mechanismus die Kontraktion auslöst. Unsere Untersuchungen an der Portalvene der Ratte (Abb. 3) sprechen gegen die Beteiligung von Katecholaminen bei der Kontraktionsauslösung nach elektrischer Tetanisierung: Phenoxybenzamin bringt selektiv die adrenerg bedingte Spannungsentwicklung zum

Verschwinden, während die Erregbarkeit bei Membrandepolarisierung durch elektrischen Reiz bzw. durch Erhöhung der extrazellulären Kalium-Konzentration vollständig erhalten bleibt. Eine Trennung von adrenerg und nicht adrenerg bedingter Kontraktion ist auch bei Arterienpräparaten bekannt (PEIPER und Mitarb., 1971). Im Gegensatz zu unseren Befunden berichten jedoch HUGHES und VANE (1967), daß nach alpha - Rezeptorenblockade mit Phentolamin die Portalvene des Kaninchens durch elektrische Feldreizung nicht mehr zur Kontraktion gebracht werden kann. Offenbar müssen hier deutliche Speziesunterschiede beachtet werden.

Die histologische Struktur der Portalvene weist Längsfaserbündel auf, die vermehrt in den äußeren Schichten lokalisiert sind, sowie Ringmuskulatur nahe dem Gefäßinneren (HOLMAN und Mitarb., 1968), die jedoch unter unseren Versuchsbedingungen kaum Bedeutung besitzen (VOTH und Mitarb., 1969). Daher erschien es nicht notwendig, Spiralstreifen anzufertigen, zumal VANHOUTTE und LEUSEN (1969) in einem Versuch nachwiesen, daß Venensegmente unter gleichen Bedingungen auffällig empfindlicher auf elektrische Reize reagierten als Spiralstreifen.

Wir stellten den Abstand der konditionierenden Reize auf etwa 20 s ein (Tab. 4). Damit kam es unmittelbar vor der Spontandepolarisation unseres Präparates zur elektrisch ausgelösten Kontraktion. Der Autorhythmik isolierter Portalvenen wird in der Literatur analog eine Frequenz von ca 0.05 Hz zugeschrieben (Tab. 5).

Tab. 4: Abstand der konditionierenden Reize in den 4 Versuchsreihen.

Versuchsreihe	Abstand der kond. Reize s	Frequenz Hz
1) Reizabstand	19.5 ± 3.1	0.05
2) Impulsdauer	21.4 ± 1.3	0.05
3) Reizfrequenz	20.9 ± 1.5	0.05
4) Reizschwelle	20.0 ± 2.2	0.05

Tab. 5: Frequenzen der Spontanautomatie isolierter Portalvenen.

Präparat	Abstand s	Frequenz Hz	Autor
Kaninchen	8 - 20	0.05 - 0.13	JOHANSSON, LJUNG, 1967
Kaninchen	5 - 10	0.10 - 0.20	HOLMAN und Mitarb., 1968
Meerschw.	20 - 100	0.01 - 0.05	GOLENHOFEN, v. LOH, 1970
Meerschw.	33 - 100	0.01 - 0.03	BASAR und Mitarb., 1974
Ratte	14 - 20	0.05 - 0.07	VOTH und Mitarb., 1969
Ratte	20	0.05	STRUBELT, PRAEL, 1972
Ratte	25 - 33	0.03 - 0.04	HINGHOFER - SZALKAY und Mitarb., 1976

1) Reizparameter und Kontraktionsamplitude

Die Spannungsentwicklung eines Muskelpräparates hängt vor allem (a) von der Zahl der aktivierten Fasern pro Muskelquerschnitt und (b) von der intrazellulären Calciumionenkonzentration ab.

Die von uns benutzte Feldreizung über Plattenelektroden gewährleistete eine praktisch synchrone Aktivierung der Muskelfasern; zwischen den Elektroden entfällt die Erregungsausbreitung. Dies ist infolge der langsamen Leitungsgeschwindigkeit des glatten Muskels (6 cm/s; TOMITA, 1970) von besonderer Bedeutung.

Die intrazelluläre Calciumionenkonzentration zwischen 10^{-7} und 10^{-5} M (SCHÄDLER, 1967) ist eine Funktion von Calciumeinstrom und -elimination. Da Calciumspeicher in der glatten Muskelzelle der Portalvene nur spärlich ausgebildet sind (DEVINE und Mitarb., 1972), spielt bei der Depolarisation der transmembranöse Calciumeinstrom eine entscheidende Rolle (CASTEELS, 1972, COLLINS und Mitarb., 1972). Verglichen mit dem Skeletmuskel nimmt der glatte Muskel viel mehr Calcium pro Volumen und elektrischem Reiz auf (LÜLLMANN und MOHNS, 1969).

Für die Reizpausen, sowie für Reizfrequenz und Dauer der Einzelimpulse kann man jeweils optimal wirksame Bereiche erkennen, die zu einem Kontraktionsmaximum führen. Unter diesen Bedingungen wird offenbar eine besonders hohe intrazelluläre Calciumionenkonzentration in einer großen Anzahl von Muskelzellen aufgebaut.

Nach langem Abstand der Reizserien haben die Calciumeliminationsprozesse den intrazellulären Spiegel vor Beginn des nächsten Reizes gesenkt; durch die Stimulation können daher keine besonders hohen Konzentrationen aufgebaut werden (KLEMT und PEIPER, 1978). Im Gegensatz dazu liegen bei kurzem Abstand der Reizserien durch Akkumulation günstigere

Bedingungen für die intrazelluläre Calciumkonzentration vor, wie dies als Treppenphänomen für das Myokard beschrieben ist (NIEDERGERKE, 1956). Bei sehr kurzen Reizabständen ist weiterhin damit zu rechnen, daß infolge des ungleichmäßigen Zeitverlaufs der Repolarisation an den glatten Muskelzellen einige Fasern noch nicht erregbar sind und so für den Kontraktionsprozeß entfallen, was eine verminderte Spannungsentwicklung bedingt. Diese verschiedenen Prozesse erklären den optimalen Reizabstand von 12 s (Abb. 4 A) unter unseren Bedingungen.

Außerdem ist es vorstellbar, daß mögliche Speicher, die das Calcium an das kontraktile System weitergeben, bei schnell aufeinanderfolgenden Reizen noch nicht wieder aufgefüllt sind. Die Vermutung wird durch die Beobachtung bestärkt, daß die Portalvene als phasischer Muskel auf eine Dauerdepolarisation nur mit einer initialen Zacke reagiert (Abb. 3). Ähnliche Ergebnisse und Schlußfolgerungen zeigten EDMAN und JOHANSSON (1976) auf, die am Papillarmuskel des Kaninchens einen optimalen Reizabstand von 0.8 s ermittelten.

Günstige Reizfrequenzen bei transmuraler elektrischer Stimulation sind für zahlreiche Muskelpräparate beschrieben (Tab. 6). Der Einfluß der Frequenz auf das Ausmaß der Kontraktion geht wahrscheinlich zum großen Teil auf eine Beeinflussung des Calciummechanismus zurück, weshalb auch das Optimum für isometrische und isotone Kontraktionen im gleichen Frequenzbereich liegt (VANHOUTTE und LEUSEN, 1969). Da ein Anstieg der Reizfrequenz längere Depolarisation pro Zeiteinheit bedeutet, erhöht sich der Netto - Calciumeinstrom in die Zelle. Also ist, bei gegebener Impulsdauer, die intrazelluläre Calciumionenkonzentration abhängig von der Reizfrequenz (LÜLLMANN und MOHNS, 1969). Dennoch wird bei zu hoher Frequenz der Reiz unwirksamer (Abb. 7 A); mög-

licherweise kann die Repolarisation der Fasern in der Zeit zwischen zwei Impulsen nicht vollständig beendet werden. Genauso würde bei gegebener Reizfrequenz eine Verlängerung der Impulsdauer die Zeitspanne für die Repolarisation verkürzen. Dieser Effekt kann durch Abnahme der Frequenz kompensiert werden. Daher lag unsere Optimalfrequenz 50 Hz bei einer Impulsdauer von 2 ms niedriger als die Optimalfrequenz 100 Hz bei einer Impulsdauer von 1 ms (Abb. 7 A).

Tab. 6: Frequenzoptima bei transmuraler elektrischer Gewebereizung.

Präparat		Frequenz Hz	Autor
V. mesenterica	Schaf	60	HOLMAN und Mitarb., 1967 b
V. portae	Kaninchen	30 - 40	HUGHES, VANE, 1967
V. saphena	Hund	25	VANHOUTTE, LEUSEN, 1969
Magen	Meerschw.	30 - 50	ITO, KURIYAMA, 1975
Papillarmuskel	Kaninchen	20	EDMAN, JOHANSSON, 1976
A. basilaris	Kaninchen	5 - 10	NAKAYAMA und Mitarb., 1976
A. coronaria	Kaninchen	5 - 10	NAKAYAMA und Mitarb., 1976

Die Beeinflussung der Reizantwort durch die Impulsdauer elektrischer Stimuli ist offenbar komplex. Kurzen Impulsdauern (1 - 2 ms) wird man eine Triggerfunktion auf das Aktionspotential zuschreiben, wobei jedoch sehr kurze Reize schließlich unterschwellig sind, wie die Reizzeit - Spannungskurve demonstriert (Abb. 9). Bei langer Dauer des Einzelreizes muß zusätzlich eine Beeinflussung der Aktions-

potentialdauer diskutiert werden: Während seiner Spontantätigkeit besitzt der glatte Muskel ein Einzelpotential von 20 ms Dauer (HOLMAN, 1958) bzw. minimal 12 ms Halbwertszeit (GOLENHOFEN und v. LOH, 1970). Eine durch den elektrischen Impuls bedingte Verlängerung der Aktionspotentialdauer wirkt wie eine Spannungsklemme und steigert den Calciumeinstrom, ein Effekt, der auch am Myokard beschrieben wurde (ANTONI und Mitarb., 1969). Für den Reizerfolg an der tetanisierten Portalvene ist in diesem Bereich das Produkt aus Reizfrequenz und Impulsdauer von Bedeutung, da beide Parameter den Calciumfluß gleichsinnig verändern. Besonders günstig ist offenbar eine Stromflußdauer von 10 % (Reizfrequenz 100 Hz - Impulsdauer 1 ms; Reizfrequenz 50 Hz - Impulsdauer 2 ms; Abb. 5 A und 7 A). Wird die Impulsdauer und damit das Aktionspotential sehr stark verlängert, so verkürzt sich in gleichem Ausmaß die Zeitspanne für die Repolarisationsphase und limitiert schließlich den Reizerfolg.

2) Reizparameter und Kontraktionsgeschwindigkeit

Die Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung eines Muskelpräparates wird insbesondere durch (a) das Ausmaß der Spannungsentwicklung, (b) die Synchronisierung des Kontraktionsablaufes in den einzelnen Muskelfasern und (c) die Geschwindigkeit der Interaktionen der Myofilamente bestimmt.

In den Versuchsreihen mit Variation der Reizfrequenz und der Impulsdauer (Abb. 5 A, B und 7 A, B) ist eine weitgehend gleichsinnige Beeinflussung von Kontraktionsausmaß und -geschwindigkeit der tetanisierten Portalvene zu erkennen. Diese Beobachtung wird durch die korrelative Betrachtung der beiden Meßgrößen bestätigt (Abb. 6 und 8, Tab. 2): Der Quotient Geschwindigkeit / Amplitude der Span-

nungsentwicklung bleibt praktisch konstant. Aus dieser Beziehung wurde für das Myokard der Kontraktilitätsindex (dp/dt)/p entwickelt (MASON und Mitarb., 1971). Eine selektive Veränderung der Geschwindigkeitsparameter und damit des kontraktilen Zustandes ist für die Portalvene unter den beschriebenen Versuchsbedingungen nicht festzustellen.

Ein deutlich unterschiedliches Verhalten von Ausmaß und Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung tritt jedoch bei Variation des Reizabstandes auf: Während mit zunehmender Reizpause infolge der Calciumelimination die Amplitude der Kontraktion vermindert wurde (Abb. 4 A), stieg deren Geschwindigkeit weiter an (Abb. 4 B). Hier dürften Fragen der Synchronisierung des Kontraktionsbeginns eine wesentliche Rolle spielen. Nach Verlängerung der Reizpause ist der Repolarisationsvorgang in immer mehr Muskelzellen vollständig abgeschlossen. Bei Reizbeginn reagieren daher die Fasern sofort mit einer Kontraktion. Nach kurzen Reizpausen dagegen ist die Repolarisation in den Fasern unvollständig; offenbar kommen jetzt Summationsprozesse zur Geltung, die zum Beispiel auch die Latenzzeit länger werden lassen (Abb. 4 C).

Unsere Versuchsserien und ihre Ergebnisse lassen keinen direkten Einfluß der elektrischen Reizung auf die Geschwindigkeit der Interaktionen der Myofilamente erkennen.

3) Reizparameter und Latenzzeit

In vielen glattmuskulären Organen erfolgt die Kontraktionsauslösung nach elektrischer Stimulation über einen freigesetzten Transmitter. Die in der Literatur angegebenen Latenzzeiten (Tab. 7) beinhalten daher meist sowohl den Zeitbedarf für die Transmitterfreisetzung als auch die Dauer bis zur Wirkung des Überträgerstoffes an der effek-

torischen Zellmembran. Da in unseren Versuchen das adrenerge System für die Kontraktionsauslösung unwesentlich ist (Abb. 3), muß an der Portalvene die Zeit vom Reizbeginn bis zur Muskelantwort als eine elektro-mechanische Latenz angesehen werden. Trotz unterschiedlicher Methodik liegt die von uns ermittelte Latenz im gleichen Bereich wie sie von GILLESPIE (1964), SPEDEN (1964) und BENNETT (1966) gemessen wurde (Tab. 7). Die sehr kurzen Latenzzeiten von 12 - 40 ms (SPEDEN, 1967) erklären sich durch minimale Abstände zwischen Reiz- und Meßelektrode (KURIYAMA, 1963).

Tab. 7: Latenzzeiten unter elektrischer Gewebereizung. Die Untersuchungen wurden mit Mikroelektroden durchgeführt.

Präparat		Latenz ms	Autor
Mesenterialarterie	Meerschw.	140 - 175	SPEDEN, 1964
Mesenterialarterie	Kaninchen	12 - 40	SPEDEN, 1967
Ohrarterie	Kaninchen	12 - 40	SPEDEN, 1967
Colon	Kaninchen	220	GILLESPIE, 1964
Taenia coli	Meerschw.	100 - 200	BENNETT, 1966

Am glatten Muskel müssen bei der Auslösung der Reizantwort häufig Summationsprozesse berücksichtigt werden. Einzelreize führen in der Regel zu keiner sichtbaren Kontraktion (HUGHES und VANE, 1967, HOLMAN und Mitarb., 1968).

Unter ungünstigen Reizbedingungen steigt die intrazellulär aufgebaute Calciumionen-Konzentration langsamer an und erreicht den für eine meßbare Kontraktion notwendigen Schwellenwert später: Die Latenzzeit wird verlängert. Dies ist offenbar bereits bei Reizfrequenzen unter 20 Hz, sowie bei Impulsdauern unter 0.5 ms der Fall (Abb. 5 C und 7 C). Nach kurzen Reizpausen verzögern die zunächst ablaufenden Repolarisationsvorgänge den Beginn der nächsten Kontraktion (Abb. 4 C). Aus der hyperbolischen Beziehung der Abb. 4 C, 5 C und 7 C berechnen sich für unsere Versuchsreihen minimale Latenzwerte von 170 ms bei großem Reizabstand, von 160 ms bei langer Impulsdauer und von 190 ms bei hoher Reizfrequenz.

4. Reizparameter und Erregbarkeit

Die Erregbarkeit biologischer Strukturen läßt sich mit dem Parameter Chronaxie erfassen. Darunter versteht man die minimale Dauer eines Rechteckimpulses bei doppelter Rheobasenstärke. Die Chronaxie wird der hyperbolischen Beziehung zwischen Impulsdauer und Schwellenstromstärke (Weiss - Hoorwegsches Reizgesetz) entnommen und beträgt für den markhaltigen, schnell leitenden Nerven des Warmblüters 0.1 ms, für den Skeletmuskel bis 0.2 ms und für den glatten Muskel des Verdauungstraktes etwa 10 ms (GANONG, 1977). Die Chronaxie des Auerbachschen und auch des Meissnerschen Plexus wird dagegen mit 0.1 ms (YOKOYAMA und Mitarb., 1977 a, YOKOYAMA und Mitarb., 1977 b) angegeben.

An der isolierten Portalvene bewirken Einzelreize keine mechanisch meßbare Antwortreaktion. Daher liegen Chronaxiewerte für dieses Präparat nicht vor. Aus der Reizzeit -

Spannungskurve bei tetanisierenden Strömen (Abb. 9) ergibt sich bei doppelter Schwellenspannung eine Impulsdauer um 0.8 ms. Bei einem Vergleich dieses Wertes mit der Chronaxie des glatten Muskels von 10 ms (GANONG, 1977) darf man die Bedeutung der Summationsprozesse bei tetanisierender Reizung nicht außer acht lassen.

ZUSAMMENFASSUNG

An der isolierten Portalvene der Ratte wurden durch transmurale elektrische Tetanisierung isometrische Kontraktionen erzeugt, um Amplitude, Geschwindigkeit und elektro-mechanische Latenzzeit der Spannungsentwicklung unter Variation der Reizparameter zu analysieren.

1. Die elektrische Feldreizung der Portalvene war als eine direkte Membranwirkung im Sinne einer Depolarisation anzusehen; Transmitter spielten bei dieser Kontraktionsauslösung offenbar keine Rolle.

2. Die Minimalwerte der elektro-mechanischen Latenzzeit betrugen in unseren Versuchen ca 170 ms. Bei Reizfrequenzen unter 20 Hz oder Impulsdauern unter 0.5 ms reagierte der Muskel durch ungünstige Summationsprozesse deutlich später.

3. Aus der Reizzeit - Spannungskurve der tetanisierten Portalvene ergab sich für die doppelte Schwellenspannung eine Impulsdauer von 0.8 ms.

4. Wurde der Abstand der Reizserien zwischen 4 und 60 s verändert, lagen maximale Werte für die Kontraktionsamplitude bei 12 s, für die Kontraktionsgeschwindigkeit bei 40 s.

5. Unter verschiedenen Impulsdauern (0.25 - 10 ms) der Rechteckreize zeichnete sich für Amplitude und Geschwindigkeit der Kontraktion ein Optimum bei 2 - 3 ms (Frequenz 50 Hz) bzw. bei 1.5 ms (Frequenz 100 Hz) ab.

6. Durch Variation der Reizfrequenz zwischen 3.3 und 250 Hz erhielten wir für Ausmaß und Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung ein Optimum bei 50 Hz (Impulsdauer 2 ms) bzw. bei 100 Hz (Impulsdauer 1 ms).

7. Die Versuchsergebnisse lassen keinen Einfluß der variierten Reizparameter auf den Elementarprozeß der Kontraktion erkennen, da Ausmaß und Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung gleichsinnig verändert wurden.

8. Eine optimale Antwortreaktion wird an der isolierten Portalvene der Ratte erreicht, wenn folgende Reizbedingungen gewährleistet sind: Reizpausen um 12 s, Reizfrequenz um 50 Hz, Impulsdauer um 2 ms.

Herrn Professor Dr.med. U. Peiper danke ich für die Überlassung des Themas, besonders aber für seine ständige Anteilnahme und Unterstützung, die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Herrn Professor Dr.med. E. Bauereisen danke ich für sein freundliches Interesse und die Möglichkeit, meine Dissertation in seinem Institut anzufertigen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ANTONI, M.
JACOB, R.
KAUFMANN, R.
Mechanische Reaktionen des Frosch- und Säugetiermyokards bei Veränderung der Aktionspotential-Dauer durch konstante Gleichstromimpulse.
Pflügers Arch. 306, 33 - 57 (1969)

BASAR, E.
EROGLU, C.
UNGAN, P.
An analysis of portal vein spontaneous contractions.
Pflügers Arch. 352, 135 - 143 (1974)

BENNETT, M.R.
Transmission from intramural excitatory nerves to the smooth muscle cells of the guinea-pig taenia coli.
J. Physiol. 185, 132 - 147 (1966)

CASTEELS, R.
The relation between membrane potential and the ion distribution in smooth muscle cells. In: Smooth Muscle. Ed.: E. Bülbring, A. Brading, A. Jones, T. Tomita, London (1970)

COLLINS, G.A.
SUTTER, M.C.
TEISER, J.C.
Calcium and contraction in the rabbit anterior mesenteric-portal vein.
Canadian J. Physiol. Pharmac. 50, 289 - 299 (1972)

CUTHBERT, A.W.
SUTTER, M.C.
Electrical activity of mammalian vein.
Nature 202, 95 (1964)

DEVINE, C.E.
SOMLYO, A.V.
SOMLYO, A.P.
Sarcoplasmatic reticulum and excitation-contraction coupling in mammalian smooth muscles.
J. Cell Biol. 52, 690 - 718 (1972)

EDMAN, K.A.P.
JOHANSSON, M.
The contractile state of rabbit papillary muscle in relation to stimulation frequency.
J. Physiol. 254, 565 - 581 (1976)

FUNAKI, S.
BOHR, D.F.
Electrical and mechanical activity of isolated vascular smooth muscle of the rat.
Nature 203, 192 - 194 (1964)

GANONG, W.F.
Review of medical physiology.
Lauge Medical Publications,
Los Altos (1977)

GILLESPIE, J.S.
Cholinergic junction potentials in intestinal smooth muscle. In: Pharmacology of Smooth Muscle.
Ed.: E. Bülbring, Oxford (1964)

GOLENHOFEN, K.
LOH, D.v.
Intrazelluläre Potentialmessungen zur normalen Spontanaktivität der isolierten Portalvene des Meerschweinchens.
Pflügers Arch. 319, 82 - 100 (1970)

HINGHOFER-SZALKAY, H.
KENNER, T.
ESTELBERGER, W.
Spectral analysis of spontaneous contractions of the isolated portal vein of rats.
Pflügers Arch. 364, 157 - 160 (1976)

HOLMAN, M.E.
Membrane potentials recorded with high resistance micro-electrodes.
J. Physiol. 141, 464 - 488 (1958)

HOLMAN, M.E.
KASBY, C.B.
SUTHERS, M.B.
Electrical activity of rabbit portal vein.
Aust. J. exp. Biol. Sci. 45, 50 P (1967 a)

HOLMAN, M.E.
McLEAN, A.
The innervation of sheep mesenteric veins.
J. Physiol. 190, 55 - 69 (1967 b)

HOLMAN, M.E.
KASBY, C.B.
SUTHERS, M.B.
WILSON, J.A.F.
Some properties of the smooth muscle of rabbit portal vein.
J. Physiol. 196, 111 - 132 (1968)

HUGHES, J.
VANE, J.R.
An analysis of the responses of the isolated portal vein of the rabbit to electrical stimulation and drugs.
Brit. J. Pharmac. Chemother. 30, 46 - 66 (1967)

ITO, Y.
KURIYAMA, H.
Responses to field stimulation of the smooth muscle cell membrane of the guinea-pig stomach.
Jap. J. Physiol. 25, 333 - 344 (1975)

JOHANSSON, B.
LJUNG, B.L.
Sympathetic control of rhythmically active vascular smooth muscle as studied by a nerve-muscle preparation of portal vein.
Acta physiol. scand. 70, 299 - 311 (1967)

KLEMT, P.
PEIPER, U.
The dynamics of cross-bridge movement in vascular smooth muscle estimated from a single isometric contraction of the portal vein: The influence of temperature and calcium.
Pflügers Arch. 378, 31 - 36 (1978)

KURIYAMA, H.
Electrophysiological observations on the motor innervation of the smooth muscle cells in the guinea-pig vas deferens.
J. Physiol. 169, 213 - 228 (1963)

LÜLLMANN, H.
MOHNS, P.
The Ca metabolism of intestinal smooth muscle during forced electrical stimulation.
Pflügers Arch. 308, 214 - 224 (1969)

MASON, D.T.
SPANN, J.F. Jr.
ZELIS, R.
Quantification of the contractile state of the intact human heart.
Americ. J. Cardiol. 26, 248 - 256 (1971)

NAKAYAMA, K.
BYON, Y.U.
FLECKENSTEIN-GRÜN, G.
Identical responses of isolated smooth muscle preparation from brain (A. basilaris) and coronary arteries upon electrical field stimulation.
Pflügers Arch. 362, Suppl., R2 (1976)

NIEDERGERKE, R.
The staircase phenomenon and the action of calcium on the heart.
J. Physiol. 134, 569 - 583 (1956)

PEIPER, U.
GRIEBEL, L.
WENDE, W.
Activation of vascular smooth muscle of rat aorta by noradrenaline and depolarisation: two different mechanisms.
Pflügers Arch. 330, 74 - 89 (1971)

PEIPER, U.
LAVEN, R.
EHL, M.
Force velocity relationships in vascular smooth muscle: the influence of temperature.
Pflügers Arch. 356, 33 - 45 (1975)

PEIPER, U.
EHL, M.
JOHNSON, U.
LAVEN, R.
Force velocity relations in vascular smooth muscle: the influence of pH, pCa and noradrenaline.
Pflügers Arch. 364, 135 - 141 (1976)

SCHÄDLER, M.
Proportionale Aktivierung von ATPase-Aktivität und Kontraktionsspannung durch Ca-Ionen in isolierten kontraktilen Strukturen verschiedener Muskelarten.
Pflügers Arch. 296, 70 - 90 (1967)

SOMLYO, A.P.
SOMLYO, A.V.
Electromechanical and pharmako-mechanical coupling in vascular smooth muscle.
J. Pharmac. exp. Ther. 159, 129 - 145 (1968)

SPEDEN, R.N.
Electrical activity of single smooth muscle cells of the mesenteric artery produced by splanchnic nerve stimulation of the guinea-pig.
Nature 202, 193 - 194 (1964)

SPEDEN, R.N.
Adrenergic transmission in small arteries.
Nature 216, 289 - 290 (1967)

SPEDEN, R.N.
The influence of periarterial nerve fibres on an isolated and perfused small mesenteric artery.
Aust. J. Biol. Sci. 47, 553 - 564 (1969)

STRUBEIT, O.
PRAEL, E.
Pharmakologische Wirkungen auf die Kontraktionsfrequenz der isolierten Rattenpfortader.
Arch. int. Pharmacodyn. 198, 277 - 291 (1972)

TOMITA, T.
Electrical properties in mammalian smooth muscle. In: Smooth Muscle. Ed.: E. Bülbring, A. Brading, A. Jones, T. Tomita, London (1970)

VANHOUTTE, P.M.
LEUSEN, I.
The reactivity of isolated venous preparations to electrical stimulation.
Pflügers Arch. 306, 331 - 353 (1969)

VOTH, D.
SCHIPP, R.
AGSTEN, M.
SCHÜRMANN, K.
KOHLHARDT, M.
DUDECK, I.
Untersuchungen über den Einfluß des Kationenmilieus und verschiedener Pharmaka auf die Kontraktilität und Autorhythmik eines spontan aktiven glatten Gefäßmuskels in vitro.
Arch. Kreisl.-Forsch. 60, 364 - 387 (1969)

YOKOYAMA, S.
OZAKI, T.
KAJITSUKA, T.
Excitation conduction in Auerbach's plexus of rabbit small intestine.
Americ. J. Physiol. 232, 100 - 108 (1977 a)

YOKOYAMA, S.
OZAKI, T.
KAJITSUKA, T.
Excitation conduction in Meissner's plexus of rabbit small intestine.
Americ. J. Physiol. 232, 109 - 113 (1977 b)

L E B E N S L A U F

Sonja B o r o w k a

25. 9.1954	geboren in Velbert/Rheinland
1960 - 1964	Volksschule in Aschaffenburg
1964 - 1973	Gymnasium der Englischen Fräulein, Aschaffenburg
1973	Abitur
1973 - 1979	Studium der Humanmedizin Julius - Maximilians - Universität Würzburg
1975	Ärztliche Vorprüfung
1976	1. Ärztliche Prüfung
1978	2. Ärztliche Prüfung
1978 / 79	Praktisches Jahr in Interner Medizin, Städt. Krankenh. Aschaffenburg Chirurgie, Städt. Krankenhaus Aschaffenburg Pädiatrie, Universitätsklinik Würzburg
1979	3. Ärztliche Prüfung

Würzburg, den

Sonja Borowka

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80